

Aus dem
Zentrum der Inneren Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität
und
dem internationalen Institut für Thrombose und Gefäßkrankheiten e.V.

Frankfurt am Main
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. H. K. Breddin

***Verhalten der Plättchenadhäsivität an silikonisiertem Glas
bei Patienten mit elektiven Hüftgelenkersatz unter einer
Thromboseprophylaxe mit Hirudin oder Heparin***

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Mohammad Reza Ladjevardi
aus Teheran

Frankfurt am Main, 1995

Dekan:	Prof. Dr. med. J. Pfeilschifter
Referent:	Prof. Dr. med. K. H. Breddin
Koreferent:	Prof. Dr. med. F. Kerschbaumer

Tag der Disputation:	08. Februar 2005
----------------------	------------------

*Gebührenden Dank meinen Eltern die mich
in jeglicher Lebenssituation unterstützen*

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	5
1.1	Thrombozyten	5
1.2	Thrombozytopathologie	7
1.3	Antithrombotisch wirksamen Medikamente	7
1.4	Thrombose	7
1.5	Thromboseprophylaxe	8
1.6	Messung der Plättchenadhäsion und –aggregation	9
1.7	Arbeitsziel	9
2	Material und Methodik	10
2.1	Patientengut	10
2.2	Blutentnahme	11
2.3	Thrombozytenzählung	12
2.4	Thrombozytenadhäsivität nach BREDDIN	13
2.5	Thromboseprophylaxe	15
2.6	Behandlungsplan	15
2.7	aPTT(aktivierte partielle Thromboplastinzeit)	16
2.8	Fibrinogen	17
2.9	von-Willebrand-Faktor	17
2.10	Heptest	17
2.11	Hirudinblutspiegel	17
2.12	Heparinblutspiegel	17
2.13	Phlebographie	17
3	Ergebnisse	18
3.1	Thrombozytenzahl und Thrombozytenadhäsivität	18
3.2	aPTT	24
3.3	Fibrinogen	26
3.4	von-Willebrand-Faktor	26
3.5	Heptest	29
3.6	Hirudin- und Heparinblutspiegelwerte	31
4	Diskussion	34
5	Zusammenfassung	39
	Literaturverzeichnis	41

1. Einleitung

1.1 Thrombozyten

Thrombozyten oder Blutplättchen sind flache, kernlose und scheibenförmige zelluläre Blutbestandteile zur Blutstillung bzw. Blutgerinnung mit einem Längsdurchmesser von 1,5-4 μm und einem Querdurchmesser von 0,5-2 μm .

Bei der Blutstillung wirken plasmatische Gerinnung, Thrombozyten und Gefäßwand zusammen.

Man unterscheidet primäre Hämostase (Blutstillung), sekundäre Hämostase (Blutgerinnung) und Verfestigung des Gerinnsels.

Bei einer Gefäßwandverletzung gelangen Blutzellen und Plasma in den extravasalen Raum. Thrombozyten kommen mit den Kollagenfasern der Gefäßwände in Kontakt, und es kommt zur Thrombozytenaggregation. Die Thrombozyten bilden den sogenannten Plättchenthrombus.

Ein Endothelschaden führt zum vermehrten Haften von Thromben an Gefäßendothel. Eine Gefäßwandläsion stellt einen Reiz für die in Ruhe scheibenförmigen Thrombozyten dar. Das zeigt sich durch Anschwellen und vermehrte Haftneigung der Thrombozyten, die dann an der verletzten Gefäßwand kleben. Dadurch entsteht ein zunächst reversibles Plättchenaggregat, das seinerseits weitere vorbeiströmende Plättchen aktiviert.

Wird das Gefäß geöffnet, bewirken nervale Impulse und Mediatorsubstanzen aus den Thrombozyten eine Vasokonstriktion an der betroffenen Stelle. Am Ende der primären Hämostase ist die Blutung durch den Plättchenthrombus und die lokale Gefäßkonstriktion gestoppt. Anschließend werden an der Thrombozytenoberfläche Gerinnungsfaktoren aktiviert und es kommt zur lokalen Thrombinbildung. Thrombin führt seinerseits durch die Spaltung von Fibrinogen zur Fibrinpolymerisation, und dadurch zur einem Thrombus. Die kaskadenartige Aktivierung der Gerinnungsfaktoren des Intrinsic- und Extrinsicystems führt über verschiedene Zwischenschritte zur Bildung von Fibrin. Die Fibrinpolymere durchflechten den labilen Plättchenthrombus und stabilisieren den Defekt durch Retraktion.

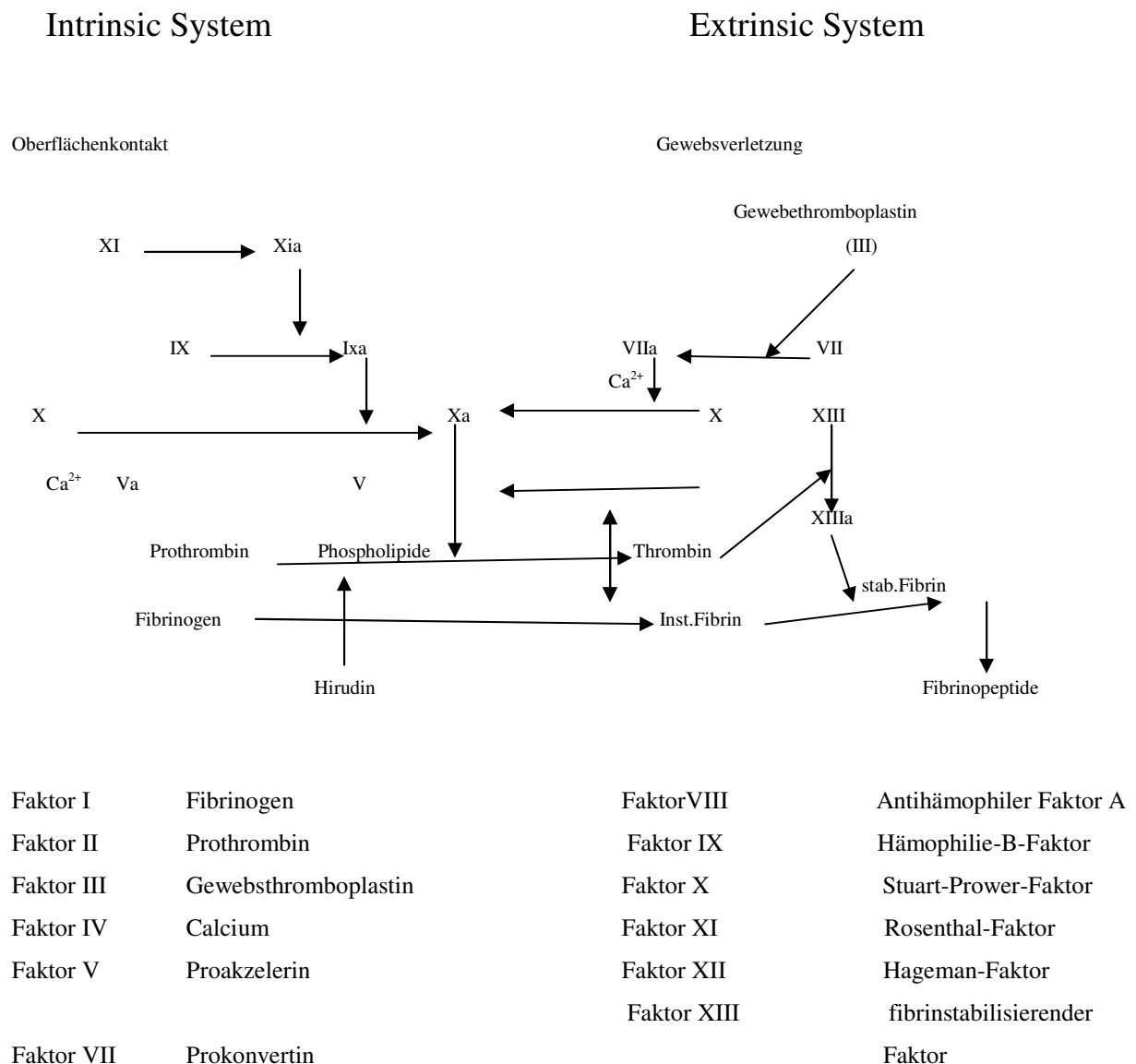
Zusammenfassend kann man sagen, dass durch die Eröffnung kleinerer Blutgefäße Thrombozyten mit den freigelegten Kollagenfasern der Gefäßwände in Berührung kommen. In der Folge kleben die Plättchen an den Wundrändern (Adhäsion), und es kommt zur Ausbildung eines Thrombozytenpfropfes (Aggregation). Dabei erhöht sich die Durchlässigkeit der Thrombozytenmembran und vasokonstriktorisch wirksame Substanzen (Serotonin, ATP, Katecholamine) werden freigesetzt. Die Vasokonstriktion wird durch

nervale Impulse noch verstärkt. Der Vorgang der primären Hämostase ist beim Gesunden nach ca. 3-5 Minuten abgeschlossen.

Die anschließend einsetzende sekundäre Hämostase hat die Aufgabe, den primär labil abgedichteten Defekt durch den Gerinnungsvorgang zu stabilisieren. Durch die Gewebsschädigung einerseits und den Zerfall von Thrombozyten andererseits, werden komplexe enzymatische Reaktionen eingeleitet, die zur Bildung von Fibrin führen. Fibrinpolymere durchflechten den labilen Plättchenthrombus und dann wird der Thrombus organisiert und mechanisch verfestigt (Retraktion).

Abb. 1

Vereinfachtes Blutgerinnungsschema



1.2 Thrombozytopathologie.

Bei Patienten mit Thromboserisiko ist mit einer erhöhten Thrombozytenadhäsivität und – aggregationsbereitschaft zu rechnen.

MARTIN und KOKOSSULIS beobachteten eine gesteigerte Plättchenhaftneigung bei AVK-Patienten. Ein angeborener Mangel der Gerinnungsfaktoren Antithrombin, Protein C und Protein S kann ebenso wie eine deutlich erhöhte Thrombozytenzahl (Thrombozytose) zu einer Thrombose führen.

Eine pathologische Blutungsneigung findet man dagegen bei kongenitalem bzw. erworbenem Mangel von Gerinnungsfaktoren, wie z.B. bei Leberparenchymschäden, bei denen die Synthese der Gerinnungsfaktoren gestört ist. Auch ein Mangel an Vitamin K kann zu Gerinnungsstörungen führen, da die Bildung vom Prothrombinkomplex (Faktoren II, VII, IX, X) in der Leber Vitamin K-abhängig ist. Thrombozytopenien und Thrombozytopathien führen auch zu verminderter Thrombozytenhaftung und gestörter Thrombozytenaggregation.

1.3 Antithrombotisch wirksame Medikamente

Thrombozytenaggregationshemmend wirken Acetylsalicylsäure (ASS), Ticlopidin und Clopidogrel.

ASS hemmt die Cyclooxygenase und damit die Prostaglandinsynthese. Dies führt zu einer Blockierung der Thromboxan-A₂-Bildung in den Thrombozyten und dadurch zur Hemmung der Thrombozytenaggregation.

Thienopyridine wie Ticlopidin oder Clopidogrel hemmen einen ADP-Rezeptor auf der Thrombozytenmembran.

Kumarine als Vitamin K-Antagonisten wirken durch Synthesehemmung der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, gerinnungshemmend.

1.4 Thrombosen

Seit ca. einem Jahrhundert ist ein Zusammenhang zwischen Operationen und erhöhter Thromboseneigung bekannt. Langdauernde Immobilisation bei z.B. polytraumatisierten Patienten ist ebenfalls prädisponierend für die Entstehung von Thrombosen. In zahlreichen Arbeiten wurde bei Patienten mit Thromboserisiko eine erhöhte Plättchen-Zahl, -Adhäsivität und –Aggregationsbereitschaft beobachtet (BENNET P.N. 1967, DAVIS R.B. 1969, EMMONS P.R. 1965, HAM J.M. 1967, NEGUS D. 1969 und WRIGHT H.P. 1942).

Bei Patienten mit rezidivierenden Thrombosen wurde eine erhöhte Adhäsivität gefunden (HIRSH J. 1965) und bei Patienten mit bestehenden venösen Thrombosen wurde eine erhöhte Thrombozyten-Adhäsivität und –Aggregation gemessen (SAVITSKY J.P. 1954).

Nach SASAHARA ist mit thromboembolischen Komplikationen, allerdings unter Einsatz aller zur Verfügung stehender diagnostischer Hilfsmittel, in einer Häufigkeit von 25-40% nach großen Eingriffen wie Hüftgelenkoperationen zu rechnen. Nach NILLIUS ist die Häufigkeit der tiefen Beinvenenthrombose je nach tragendem Risiko 20-60%. Davon werden etwa 2-5% klinisch manifest, wobei die Lungenemboliehäufigkeit bei 1-2 % und die Lungenemboliesterblichkeit bei 0,1-1% liegt. Die Diskrepanz zwischen klinisch diagnostizierter Thrombosen und tatsächlich durch Autopsien gefundener Thrombosen ist groß. Die Unterlassung einer Thromboseprophylaxe ist heute nicht mehr vertretbar.

Ursachen für Entstehung von Thrombosen wurden bereits vor über 100 Jahren von Virchow benannt:

- Verletzungen der Gefäßwand
- Verlangsamung der Zirkulation
- Veränderung des Blutzusammensetzung

Die Schädigung des Endothels als Ursache der Thrombogenese ist in der Literatur wiederholt bestätigt, wogegen für die venöse Stase als Ursache nicht genügend Hinweise vorliegen. SCHIMMELBUSCH und EBERTH haben bereits durch Tierversuche Zweifel an der Ursächlichkeit der venösen Stase geäußert. SCHMID-SCHÖNBEIN kam durch rheologische und fluiddynamische Untersuchungen zu der Schlussfolgerung, dass die Verringerung des Blutflusses keine ausreichende Erklärung für die Thrombosenentstehung bietet.

STEWART zeigte im Tiermodell einen Zusammenhang zwischen Endothelschäden durch intraoperative venöse Dilatation und postoperative Fernthrombosen. CAMEROTA et al. fanden eine deutliche Korrelation zwischen V.Cephalica-Dilatation und phlebographisch nachgewiesenen postoperativen tiefen Beinvenenthrombosen. Diese Untersuchungen legen die Vermutung nahe, dass ein Endothelschaden durch Vasodilatation ein wesentlicher Faktor bei der Thrombogenese sein könnte.

Obwohl das Thrombosevorkommen nach einer Hüftgelenkoperation bei ca. 30-50% liegen dürfte, bleiben diesen Thrombosen meist unentdeckt.

1.5 Thromboseprophylaxe

Zur Thromboseprophylaxe werden heute meist Heparin, niedermolekulare Heparine und seit kurzem Hirudin verwendet.

Ca. 70% der gerinnungshemmenden Wirkung von Heparin beruht auf der Bindung an Antithrombin . Man unterscheidet zwischen unfractioniertem Heparin und fraktionierten, niedermolekularen Heparinen. Die Gewinnung niedermolekularer Heparine erfolgt durch Fragmentierung und Fraktionierung von Standardheparin.

Hirudin wird aus den peripharyngealen Drüsen des Blutegels (*Hirudo medicinalis*) gewonnen. Die gentechnisch unter Verwendung von Colibakterien und Hefen hergestellten rekombinanten Hirudine entsprechen weitgehend dem natürlichen Hirudin. Das Wirkprinzip ist eine direkte Blockade des Gerinnungsenzyms Thrombin.

Im Sinne einer Prophylaxe postoperativer Thrombosen und daraus resultierender weiterer embolischer Komplikationen steht bislang keine Methode zur Verfügung, die eine zuverlässige Prädiktion eines erhöhten individuellen Thromboserisikos zuließe.

1.6 Messung der Plättchenadhäsion und –aggregation

1941 wurde erstmals eine Methode zur Messung von Plättchenadhäsivität von PAYLING-WRIGHT beschrieben. Dabei ließ man Zitratblut in einem Glaskolben für bestimmte Zeit rotieren und die Differenz zwischen der Plättchenzahl vor und nach der Rotation wurde als Plättchenadhäsion und Plättchenaggregation interpretiert.

Der Plättchenaggregationstest PAT I wurde von H. K. BREDDIN 1963 aus der Rotationsmethode von H. P. WRIGHT entwickelt. Hier wird aus dem Zitratblut gewonnenes plättchenreiches Plasma in einem Glaskolben rotiert. Danach wird die Plättchenaggregation lichtmikroskopisch in 5 Stufen unterteilt.

Nach dem gleichen Prinzip haben JÄGER & WENDEBERG 1973 den PAT II entwickelt.

PAT III wurde von BREDDIN et al. 1975 entwickelt. Hier wird der dynamische Vorgang der spontanen Aggregation photometrisch registriert. In einer Scheibenküvette wird durch Rotation das PRP zur Aggregation gebracht. 1992 beschrieben BASIC-MICIC et al. die PITT (Plättcheninduzierte Thrombinbindungszeit), die Weiterentwicklung des PAT III nach BREDDIN.

1.7 Arbeitsziel

In meiner Arbeit habe ich Patienten mit einem hohen Thromboserisiko bei elektivem Hüftgelenkersatz untersucht, die an der Hirudin-Heparin-Vergleichsstudie RH/E 23 teilnahmen und die zur Thromboseprophylaxe entweder unfractioniertes Heparin oder verschiedene Dosen eines rekombinanten Hirudins erhielten.

Es handelt sich um eine internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Studie, in der die Effizienz von drei unterschiedlichen Hirudin-Dosen im Vergleich zu der üblichen Behandlung mit unfraktioniertem Heparin in der antithrombotischen Wirkung zu prüfen war.

Die Thrombose-Inzidenz wurde bei allen Patienten mit Hilfe einer bilateralen ascendierenden Phlebographie am 10. postoperativen Tag untersucht.

Für meine Untersuchungen verwendete ich das bekannte Verfahren zur Messung der Plättchenadhäsivität an silikonisiertem Glas nach BREDDIN.

Bei diesem Verfahren wird aus mit citratantikoaguliertem Blut plättchenreiches Plasma (PRP) gewonnen, auf eine silikonisierte Bürkerkammer aufgetragen und unter dem Phasenkontrastmikroskop beurteilt. Die so gewonnenen Werte werden mit der zuvor bestimmten Thrombozytenzahl im PRP in Beziehung gesetzt.

2 Material und Methodik

2.1 Patientengut

Bei den untersuchten Probanden handelte sich um an Coxarthrose leidende Patienten, die in der orthopädischen Klinik eine Totalendoprothese einer Hüfte bekommen sollten und die in die Studie zur Thromboseprophylaxe schriftlich eingewilligt hatten. Von 51 operierten Patienten haben 44 zur Teilnahme an der Studie eingewilligt.

Die Patienten waren zwischen 21 und 80 Jahren alt.

Alter und Geschlecht sind in der Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1

<i>Alter</i>	<i>männlich</i>	<i>weiblich</i>	<i>gesamt</i>
21-30	1	0	1
31-40	0	0	0
41-50	3	5	8
51-60	9	8	17
61-70	2	9	11
71-80	1	6	7
<i>gesamt</i>	16	28	44

Bei der Patientenwahl wurden folgende Ausschlusskriterien berücksichtigt:

- Bekannte Allergie auf Heparin oder Hirudin
- Hämostasestörung oder Thrombozytopenie
- Einnahme jeglicher Medikation, die auf das Hämostasesystem einwirken könnte
- Schweres Trauma oder Blutverluste innerhalb der letzten drei Monaten
- Schlaganfall oder Hüftgelenkeingriff der gleichen Seite innerhalb der letzten 6 Monate
- Herzrhythmusstörungen jeglicher Art
- Therapieresistente Hypertonie
- Gebärfähigkeit
- Ein behandlungsbedürftiger Diabetes mellitus oder eine tiefe Beinvenenthrombose in der Vorgeschichte bestand bei keinem Patienten.

Die Patienten Nr. 27 und 40 waren Raucher.

Das Körpergewicht der Patienten lag zwischen 45 und 85 kg.

2.2 Blutentnahme

2.2.1 Material

- Großkalibrige Einmalkanülen
- 2 x 5 ml Kunststoffspritzen
- Polystyrol-Plastikröhrchen (Kunststoffreagenzgläser)
- Na-Citratlösung 3,8 %

2.2.2 Blutentnahmeplan

Bei allen Patienten wurde an 3 Tagen, nach folgendem Schema, Blut abgenommen:

- Präoperativ
- Erster postoperativer Tag: 2 bis 4 Stunden nach der um 6.00 Uhr erfolgten antithrombotischen Injektion
- 3./4. postoperativer Tag: 2 bis 4 Stunden nach der um 6.00 Uhr erfolgten antithrombotischen Injektion

2.2.3 Blutentnahmevorbereitung

Zur Vorbereitung der Blutabnahme wurden 10 ml Kunststoffspritzen verwendet, die Natriumcitratlösung mit der Ausgangskonzentration von 3,8% enthielten (Monovetten).

2.2.4 Durchführung

Nach kurzzeitiger venöser Stauung des Oberarmes und Hautdesinfektion der Punktionsstelle wurde eine Kubitalvene (am kontralateralen Arm bei Infusionsgabe) schonend, mit einer sterilen 0,9 x 40 Einmalkanüle punktiert.

Zur Vermeidung von Gewebssaftbeimischungen wurden einige Milliliter Blut verworfen. Dann wurden die vorbereiteten zitrathaltigen Kunststoffspritzen mit 9 ml Blut befüllt. Danach wurde ein Milliliter Luft nachgezogen und der Spritzeninhalt durch vorsichtiges Kippen gemischt. Darauf folgte das schonende Umfüllen in die Polystyrol-Plastikröhrchen.

2.2.5 Fehlerquellen

- Vermeidung aller Umstände, die zu einer Schädigung der Thrombozyten oder einer Verfälschung der Untersuchungsergebnisse führen können.
- Zu lange Stauung bei der Blutentnahme
- Zu schnelle oder zu langsame Blutentnahme
- Beimengung von Gewebssaft
- Schaumbildung in der Spritze oder beim Pipettieren
- Blutabnahme am Infusionsarm
- Nicht sofortiges Mischen mit dem Antikoagulant nach Blutabnahme

2.3 Thrombozytenzählung

2.3.1 Herstellung von plättchenreichem Plasma (PRP)

2.3.1.1 Material

- Die unter 2.2 beschriebenen Blutproben
- Zentrifuge
- Eppendorf-Pipette

2.3.1.2 Durchführung

Das Citrat-Blut wird bei 500 x g für 2 Minuten zentrifugiert. Das überstehende plättchenreiche Plasma wird in neue Polystyrol-Röhrchen abpipetiert.

2.3.2 Messgerät Ultraflow 100

Die Zählung der Thrombozyten erfolgt nach dem Coulter-Counter-Prinzip unter Verwendung eines Partikelzählgerätes mit hydrodynamisch fokussierter Kammer.

Die hydrodynamisch fokussierte Kammer gewährleistet eine turbulenz- und koinzidenz-freien Übertritt der Zellen aus der Probenkapillare zur abführenden Kapillare.

Für die Thrombozytenzählung werden 10 µl PRP in 9.1 ml Verdünnungsflüssigkeit vorverdünnt und gemischt.

Aus dieser Suspension wird ein konstantes Volumen von dem Coulter-Counter angesaugt, nochmals mittels einer Abschirmflüssigkeit im Verhältnis 1 : 20 verdünnt und an einem elektrischen Feld vorbeigeleitet.

2.3.2.1 Messprinzip : Prinzip der hydrodynamischen Fokussierung

Eine bestimmte Menge an plättchenreichem Plasma (PRP), das mit 10 Millilitern isotonischer Lösung verdünnt wurde, wird durch die Messgerätskapillare angesaugt und verdrängt die dort vorhandene Elektrolytlösung. Dies bewirkt eine Veränderung der Impedanz des elektrischen Feldes, da die Thrombozyten keine Leitfähigkeit besitzen.

Dieses Prinzip ermöglicht eine exaktere Messung gegenüber herkömmlichen Methoden, da keine Turbulenzen mehr um die Messelektrode entstehen können.

2.3.2.2 Durchführung

10 µl PRP werden im Verhältnis 1:10 mit einer isotonischen Kochsalzlösung verdünnt.

Die Verdünnung wird durch Kippen gut durchmischt und abschließend in das Messgerät gegeben. Es werden drei Zählungen vorgenommen, aus denen der Mittelwert bestimmt wird..

2.4 Thrombozytenadhäsivität nach BREDDIN (1964)

2.4.1 Prinzip

Bei der Plättchenadhäsivität nach Breddin wird die Haftneigung der Thrombozyten an einer blutfremden Oberfläche bestimmt.

Dabei wird nach einer definierten Kontaktzeit die Zahl der tatsächlichen an einer definierten Oberfläche (silikonisierten Glasoberfläche) haften bleibenden Thrombozyten ermittelt und zu der im plättchenreichen Plasma gemessenen Anzahl der Thrombozyten in Beziehung gesetzt.

2.4.2 Berechnung

Der Adhäsivitätsindex, wird folgendermaßen errechnet:

$$\frac{B \times 100}{A}$$

A = Zahl der Thrombozyten/ μ l PRP

B = Zahl der haftenden Thrombozyten an 2 Flächen je 1/20 mm

2.4.3 Material

- Zählkammer nach Bürker
- Chromschwefelsäure
- Silikonöl
- Phasenkontrastmikroskop
- Citrat-Kochsalz-Lösung
- Polystyrolröhrchen
- Aqua-dest
- Pipette

2.4.4 Vorbereitungen

Zu Beginn der Thrombozytenadhäsivität müssen zunächst ausreichend silikonisierte Bürkerkammern vorhanden sein.

Um die Bürkerkammern zu reinigen, werden sie für 10 Minuten in Chromschwefelsäure eingetaucht. Danach müssen sie gründlich mit Wasser abgespült werden.

Anschließend werden die Kammern silikonisiert, indem man sie kurz in Silikonöl taucht. Damit das Silikonöl auf den Bürkerkammern eingebrannt wird, werden sie bei 120° Celsius, 24 Stunden lang erhitzt.

2.4.5 Durchführung

Ein kleiner Tropfen (5-10 μ l) des gewonnenen PRP wird unverdünnt auf eine silikonisierte Bürkerkammer aufgebracht.

Dann wird ein Deckgläschen so aufgeschoben, dass sich Newton'sche Ringe (kreisförmige Interferenzerscheinungen in reflektiertem Licht) zeigen.

Das Glas wird nach 10-minütiger Kontaktzeit vorsichtig entfernt und 10 mal kurz in NACL-Citratlösung getaucht.

Danach wird es mindestens 5 Minuten lang in ein Tauchbecken mit 6% Glutardialdehyd zur Fixation gehängt.

Anschließend wird die Bürkerkammer mit Aqua-dest. abgespült und an der Luft getrocknet. Dann wird eine vordefinierte Fläche ($1/20 \text{ mm}^2$) bei 400 facher Vergrößerung unter dem Interferenzkontrastmikroskop an zwei verschiedenen Stellen ausgezählt.

2.4.6 Fehlerquellen

- Nicht ausreichend silikonisierte Bürkerkammern
- Geringes Andrücken des Deckglases
- Nichteinhalten der Kontaktzeit von 10 Minuten
- Nicht Einhaltung der Fixierzeit
- Auszählungsfehler

2.5 Thromboseprophylaxe

- rekombinantes Hirudin
- Unfraktioniertes Heparin

2.6 Behandlungsplan

Patienten, die einen alloplastischen Hüftgelenkersatz bekamen, nahmen an der Hirudin-Heparin-Vergleichstudie RH/23 teil.

Die Thrombose-Inzidenz wurde bei allen Patienten mittels einer beidseitigen ascendierenden Phlebografie am 10.postoperativen Tag untersucht.

Weitere Beurteilungskriterien in dieser Studie waren:

- aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit)
- Fibrinogen
- Heptest
- von-Willebrand-Faktor
- plättcheninduzierte Thrombinbildungszeit

Die Thromboseprophylaxe wurde mit Heparin oder mit verschiedenen Hirudindosen ausgeführt.

Hirudin wurde wie folgt dosiert:

Am Operationstag wurde 5 Minuten vor dem Eingriff mit der Hirudingabe begonnen

Placebo	6.00 Uhr	re. Unterbauch
Hirudin	5 min. prä.op	li. Unterbauch
Placebo	14.00 Uhr	li. Oberbauch
Hirudin	22.00 Uhr	re. Oberbauch

vom 1. bis zum 10. postoperativen Tag wurde Hirudin wie folgt verabreicht

Hirudin	6.00 Uhr
Placebo	14.00 Uhr
Hirudin	22.00 Uhr

Heparin wurde wie folgt dosiert:

Am Operationstag

Heparin	6.00 Uhr	re. Unterbauch
Placebo	5 min.prä.op	li. Unterbauch
Heparin	14.00 Uhr	li. Oberbauch

Heparin 22.00 Uhr
vom 1. bis 10. postoperativen Tag

Heparin 6.00 Uhr
Heparin 14.00 Uhr
Heparin 22.00 Uhr

2.7 aPTT : (aktivierte partielle Thromboplastinzeit)

Die aPTT wurde im plättchenarmen Plasma (PAP) nach PROCTOR R., RAPAPORT S. im ACL 300 (Fa. IL München/Mailand) bestimmt.

Das teilantikoagulierte Blut wurde aus der Kunststoffspritze vorsichtig in ein Polystyrolröhrchen umgefüllt und bei 3000 g für 10 Minuten zentrifugiert.

Anschließend wurde mit der Pipette das überstandene PAP in ein Eppendorf Gefäß umgefüllt, dicht verschlossen und bis zur weiteren Verarbeitung bei –70°C tiefgefroren.

Es wurden die Mittelwerte an den 3 Blutentnahmetagen in jeder Thromboseprophylaxe-Gruppe verglichen.

2.8 Fibrinogen

Fibrinogenwert wurde im PAP mit dem PTT-Fib.-Reagenz (IL) im ACL 300 bestimmt.

2.9 F VIII R:Ag (von-Willebrand-Faktor)

Es wurde im PAP mit der Immunelektrophrese nach LAURELL bestimmt.

2.10 Heptest

Es wurde im PAP nach YIN et al. unter Verwendung des Halbautomaten KC 10 bestimmt. Es wurden die Mittelwerte an den 3 Blutentnahme-Tagen in jeder Thromboseprophylaxe-Gruppe verglichen.

2.11 Hirudin-Blutspiegel

Das Prinzip beruht auf der Messung der Antithrombin-Aktivität von Hirudin unter Verwendung des chromogenen Substrats S 2366 (Chromogenic, Mölndal, Schweden).

1,4 U/ml humanes Thrombin (Sigma) werden dem Plasma des Patienten zugesetzt und bei 25°C für 1 oder 2 Minuten inkubiert. Es wurden Eichkurven aus dem Plasma von 75 jungen, gesunden, männlichen Probanden erstellt.

Die Eichkurve wurde mit 0,4; 0,7; 1,0 und 1,4 µg/ml Hirudin hergestellt.

Zur Plasmaverdünnung wurde ein Trispuffer (0,5 mol ; PH 8,4) verwendet.

Die restliche Thrombinaktivität wurde mit dem Zusetzen vom chromogenen Substrat S 2366 gemessen.

Der Test wurde im Zentrifugalanalysator ACL 300 (IL, Mailand) ausgeführt.

2.12 Heparin-Blutspiegel (Anti-Faktor IIa-Aktivität)

Es wird im PAP mit dem Zentrifugalanalysator ACL 300 nach der Methode von LARSEN M.L., ABLIGAARD U., TEILEN A.N., GJESDAL K. die Anti-Faktor IIa-Aktivität bestimmt.

2.13 Phlebographie

Die Phlebographie erfolgte in der Abteilung für Allgemeine Röntgendiagnostik der Universitätsklinikum Frankfurt am Main.

3 Ergebnisse

Die statistische Auswertung der Ergebnisse umfasst Minima und Maxima der Plättchenzählung, Mittelwerte und Standardabweichung.

Die Untersuchung der Signifikanz erfolgte mit dem Wilcoxon-Rank-Test für Paarvergleiche, bei einem zuvor festgelegten Signifikanzniveau vom $p < 0,05$.

Die Angaben zu den Adhäsivitätsindex und Thrombozytenzahlen in der Bürkerkammer beziehen sich auf die berechneten Mittelwerte.

3.1 Thrombozytenzahlen und Adhäsivitätsindex

Am 1.postoperativen Tag zeigte sich bei allen Patienten ein Abfall der Thrombozytenzahl gegenüber der präoperativen Messung (Tab 2), die am 3./4. postoperativen Tag bei 14 Patienten weiter abfiel. Dagegen stiegen die Werte am 3./4. postoperativen Tag bei der Mehrzahl der Patienten schon wieder an, so dass der Mittelwert auch am 3./4. postoperativen Tag anstieg. Auch bei den 6 Patienten, die später eine Thrombose entwickelten fielen die Plättchenzahlen am ersten postoperativen Tag ab. Bei zwei von diesen Patienten fand sich ein weiterer Abfall am 3./4. postoperativen Tag, bei den übrigen 4 Patienten stiegen die Plättchenzahlen wieder an. Männer und Frauen reagierten ähnlich (Tab. 2).

Bei allen Patienten war der postoperative Adhäsivitätsindex höher als vor der Operation. Am 3./4. postoperativen Tag nahm die Thrombozytenhaftneigung meistens wieder ab. Bei 5 von 6 Thrombosepatienten (außer Pat. 53) und bei 8 Nicht-Thrombose Patienten (21, 27, 30, 31,

32, 35, 37, 44)stiegen die Werte dagegen am 3./4. postoperativen Tag weiter an. Es gab auch hier keinen geschlechtspezifischen Unterschied (Tab.3).

Betrachtet man die Adhäsivitätsindices in den verschiedenen Thromboseprophylaxegruppen ist festzustellen, dass der Anstieg des Index am 1. postoperativen Tag sich in den Hirudin-Gruppen und unter Heparinprophylaxe gleich verhielt, wogegen der Abfall am 3./4. postop. Tag mit steigenden Hirudindosen geringer wurde. Die Heparin-Gruppe und die 2 x 20 mg-Hirudin-Gruppe verhielten sich ähnlich (Tab. 4, 5, 6, 7).

Tabelle 2

Thrombozytenzahlen

<u>Patient</u>	<u>Geschlecht</u>	<u>Alter</u>	<u>Präop.</u>	<u>1.Postop.</u>	<u>3./4.postop.</u>	<u>Thrombose</u>	<u>Prophylaxe</u>
1	w	50	460	314	215	ja	Hirudin 10
2	w	69	498	310	266		Hirudin 15
3	w	76	366	212	214		Hirudin 15
4	w	60	417	230	248	ja	Heparin
5	w	63	347	206	246		Hirudin 20
7	w	53	473	395	406		Hirudin 10
10	w	67	381	242	266	ja	Heparin
12	w	61	371	228	245		Hirudin 15
14	w	57	351	223	351		Hirudin 10
17	w	64	411	265	380		Hirudin 15
18	w	48	371	208	257		Hirudin 15
19	w	46	244	144	729		Heparin
21	w	54	369	239	234		Heparin
23	w	51	351	238	249		Hirudin 10
25	w	52	398	482			Heparin
27	w	45	791	324	387		Hirudin 20
28	w	71	284	175	158	ja	Hirudin 20
30	w	78	388	228	171		Hirudin 15
31	w	49	412	185	269		Hirudin 20
32	w	69	254	218	233		Hirudin 15
33	w	63	378	203	224	ja	Heparin
35	w	77	384	234	263		Heparin
37	w	74	393	171	215		Hirudin15
38	w	67	436	221	392		Hirudin 20
39	w	50	337	315	391		Hirudin 20
41	w	78	333	112	274	ja	Hirudin 15
42	w	53	491	314	302		Heparin
44	w	66	594	329	225		Heparin
6	m	61	363	256	256		Hirudin 20
8	m	60	390	365	416		Hirudin 15
9	m	60	252	203	316		Hirudin 10
11	m	58	242	200	255		Heparin
13	m	73	267	306	356		Hirudin 20
15	m	52	418	328	302		Hirudin 20
16	m	51	257	275	527		Hirudin 10
20	m	49	508	398	420		Hirudin 10
22	m	51	612	266	314		Hirudin 20
24	m	59	451	327	378		Hirudin 15
26	m	26	999	558	564		Heparin
29	m	56	275	205	250		Hirudin 10
34	m	56	353	221	203		Hirudin 20
36	m	68	230	254	247		Hirudin 10
40	m	41	469	245	338		Hirudin 10
43	m	45	383	283	225		Hirudin 10
Mittel			403	265	299		

Tabelle 3

Adhäsivitätsindex

<u>Patient</u>	<u>Geschl.</u>	<u>Alter</u>	<u>Präoperativ</u>	<u>1.postop.</u>	<u>3./4.postop.</u>	<u>Thrombose</u>	<u>Prophylaxe</u>
1	w	50	1,2	1,7	1,8	ja	Hirudin 10
2	w	69	0,9	3	1,5		Hirudin 15
3	w	76	3,4	3,8	3		Hirudin 15
4	w	60	1,5	4,2	4,5	ja	Heparin
5	w	63	3,5	5,5	1,9		Hirudin 20
7	w	53	1,4	3,6	1,5		Hirudin 10
10	w	67	1,6	1,8	2	ja	Heparin
12	w	61	1,9	2,9	1,9		Hirudin 15
14	w	57	1,8	3	1,2		Hirudin 10
17	w	64	0,6	4,3	1,9		Hirudin 15
18	w	48	1,9	3,4	1,8		Hirudin 15
19	w	46	2,8	4,9	0,5		Heparin
21	w	54	2	2,2	2,4		Heparin
23	w	51	1,3	1,9	0,9		Hirudin 10
25	w	52	0,5	1			Heparin
27	w	45	0,5	1,2	1,3		Hirudin 20
28	w	71	3,7	3,7	7,9	ja	Hirudin 20
30	w	78	2	1,9	2,5		Hirudin 15
31	w	49	1,7	1,5	1,8		Hirudin 10
32	w	69	1,5	1,2	2,4		Hirudin 20
33	w	63	1,6	2,8	1,5		Hirudin 10
35	w	77	2,2	2	2,4	ja	Heparin
37	w	74	1	1,5	2		Heparin
38	w	67	1,7	2,2	1,6		Hirudin15
39	w	50	1,5	1,3	0,7		Hirudin 20
41	w	78	1,2	2,1	1,1		Hirudin 20
42	w	53	0,9	1,4	0,6	ja	Hirudin 15
44	w	66	0,7	1,2	1,4		Heparin
6	m	61	2,7	4,4	1,2		Heparin
8	m	60	1,5	2,4	0,4		Hirudin 15
9	m	60	1,3	2,7	1,1		Hirudin 10
11	m	58	0,5	2,2	1,5		Hirudin 10
13	m	73	1,8	1,6	1,4		Heparin
15	m	52	0,5	0,8	0,5		Hirudin 20
16	m	51	2,2	1,5	0,5		Hirudin 20
20	m	49	1,2	2,1	1		Hirudin 10
22	m	51	1,8	3,6	1		Hirudin 10
24	m	59	1	1,2	0,5		Hirudin 20
26	m	26		2,8	1,7		Hirudin 15
29	m	56	2,4	2,1	1,5		Heparin
34	m	56	1,6	2,4	1,4		Hirudin 10
36	m	68	0,6	0,5	0,9		Hirudin 20
40	m	41	1,3	1,6	1,1		Hirudin 10
43	m	45	1,6	1,3	1,6		Hirudin 10
Mittel			1,59	2,01	1,66		Hirudin 10
Standard- abweichung			0,79	1,05	1,24		

Tabelle 4

Patienten mit Hirudinprophylaxe

<u>Patient</u>	<u>Geschl.</u>	<u>Alter</u>	<u>Präoperativ</u>	<u>1.postop.</u>	<u>3./4.postop.</u>	<u>Thrombose</u>	<u>Prophylaxe</u>
1	w	50	1,2	1,7	1,8	ja	Hirudin 10
2	w	69	0,9	3	1,5		Hirudin 15
3	w	76	3,4	3,8	3		Hirudin 15
5	w	63	3,5	5,5	1,9		Hirudin 20
6	m	61	2,7	4,4	1,2		Hirudin 20
7	w	53	1,4	3,6	1,5		Hirudin 10
8	m	60	1,5	2,4	0,4		Hirudin 15
9	w	60	1,3	2,7	1,1	ja	Hirudin 10
12	w	61	1,9	2,9	1,9		Hirudin 15
13	m	73	1,8	1,6	1,4		Hirudin 20
14	w	57	1,8	3	1,2		Hirudin 10
15	m	52	0,5	0,8	0,5		Hirudin 20
16	m	51	2,2	1,5	0,5		Hirudin 10
17	w	64	0,6	4,3	1,9		Hirudin 15
18	m	48	1,9	3,4	1,8		Hirudin 15
20	m	49	1,2	2,1	1		Hirudin 10
22	m	51	1,8	3,6	1		Hirudin 20
23	w	51	1,3	1,9	0,9		Hirudin 10
24	m	59	1	1,2	0,5		Hirudin 15
27	w	45	0,7	1,2	1,3	ja	Hirudin 20
28	w	71	3,7	3,7	7,9		Hirudin 20
29	m	56	2,4	2,1	1,5		Hirudin 10
30	w	78	2	1,9	2,5		Hirudin 15
31	w	49	1,7	1,5	1,8		Hirudin 20
32	w	69	1,5	1,2	2,4	ja	Hirudin 15
34	m	56	1,6	2,4	1,4		Hirudin 20
36	m	68	0,6	0,5	0,9		Hirudin 10
37	w	74	1	1,5	2		Hirudin 15
38	w	67	1,7	2,2	1,6		Hirudin 20
39	w	50	1,5	1,2	0,7		Hirudin 20
40	m	41	1,3	1,6	1,1		Hirudin 10
41	w	78	1,2	2,1	1,1	ja	Hirudin 15
43	m	45	1,6	1,3	1,6		Hirudin 10
Mittel			1,64	2,36	1,6		
Standard- abweichung			0,8	1,17	1,28		

Tabelle 5

Patienten mit 2 x 10 mg Hirudinprophylaxe

<u>Patient</u>	<u>Geschl.</u>	<u>Alter</u>	<u>Präoperativ</u>	<u>1.postop.</u>	<u>3./4.postop.</u>	<u>Thrombose</u>	<u>Prophylaxe</u>
1	w	50	1,2	1,7	1,8	ja	Hirudin 10
7	w	53	1,4	3,6	1,5		Hirudin 10
9	w	60	1,3	2,7	1,1	ja	Hirudin 10
14	w	57	1,8	3	1,2		Hirudin 10
16	m	51	2,2	1,5	0,5		Hirudin 10
20	m	49	1,2	2,1	1		Hirudin 10
23	w	51	1,3	1,9	0,9		Hirudin 10
29	m	56	2,4	2,1	1,5		Hirudin 10
36	m	68	0,6	0,5	0,9		Hirudin 10
40	m	41	1,3	1,6	1,1		Hirudin 10
43	m	45	1,6	1,3	1,6		Hirudin 10
Mittel			1,48	2	1,19		
Standard- abweichung			0,5	0,86	0,38		

Tabelle 6

Patienten mit 2 x 15 mg Hirudinprophylaxe

<u>Patient</u>	<u>Geschl.</u>	<u>Alter</u>	<u>Präoperativ</u>	<u>1.postop.</u>	<u>3./4.postop.</u>	<u>Thrombose</u>	<u>Prophylaxe</u>
2	w	69	0,9	3	1,5		Hirudin 15
3	w	76	3,4	3,8	3		Hirudin 15
8	m	60	1,5	2,4	0,4		Hirudin 15
12	w	61	1,9	2,9	1,9		Hirudin 15
17	w	64	0,6	4,3	1,9		Hirudin 15
18	w	48	1,9	3,4	1,8		Hirudin 15
24	m	59	1	1,2	0,5		Hirudin 15
30	w	78	2	1,9	2,5		Hirudin 15
32	w	69	1,5	1,2	2,4	ja	Hirudin 15
37	w	74	1	1,5	2		Hirudin 15
41	w	78	1,2	2,1	1,1	ja	Hirudin 15
Mittel			1,54	2,03	1,73		
Standard- abweichung			0,77	1,03	0,81		

Tabelle 7

Patienten mit 2 x 20 mg Hirudinprophylaxe

<u>Patient</u>	<u>Geschl.</u>	<u>Alter</u>	<u>Präoperativ</u>	<u>1.postop.</u>	<u>3./4.postop.</u>	<u>Thrombose</u>	<u>Prophylaxe</u>
5	w	63	3,5	5,5	1,9		Hirudin 20
6	m	61	2,7	4,4	1,2		Hirudin 20
13	m	73	1,8	1,6	1,4		Hirudin 20
15	m	52	0,5	0,8	0,5		Hirudin 20
22	m	51	1,8	3,6	1		Hirudin 20
27	w	45	0,7	1,2	1,3	ja	Hirudin 20
28	w	71	3,7	3,7	7,9		Hirudin 20
31	w	49	1,7	1,5	1,8		Hirudin 20
34	m	56	1,6	2,4	1,4		Hirudin 20
38	w	67	1,7	2,2	1,6		Hirudin 20
39	w	50	1,5	1,2	0,7		Hirudin 20
40	m	41	1,3	1,6	1,1		Hirudin 10
Mittel			1,91	2,55	1,88		
Standard- abweichung			1,03	1,53	2,04		

Tabelle 8

Patienten mit Heparinprophylaxe

<u>Patient</u>	<u>Geschl.</u>	<u>Alter</u>	<u>Präoperativ</u>	<u>1.postop.</u>	<u>3./4.postop.</u>	<u>Thrombose</u>	<u>Prophylaxe</u>
4	w	60	1,5	4,2	4,5	ja	Heparin
10	w	67	1,6	1,8	2		Heparin
11	m	58	0,5	2,2	1,5		Heparin
19	w	46	2,8	4,9	0,5		Heparin
21	w	54	2	2,2	2,4		Heparin
25	w	52	0,5	1			Heparin
26	m	26		2,8	1,7		Heparin
33	w	63	1,6	2,8	1,5		Heparin
35	w	77	2,2	2	2,4		Heparin
42	w	53	0,9	1,4	0,6		Heparin
44	w	66	0,7	1,2	1,4		Heparin
Mittel			1,43	1,94	1,82		
Standard- abweichung			0,77	1,12	1,08		

3.2 aPTT

Im Vergleich mit den Ausgangswerten sind die Werte unter Thromboseprophylaxe deutlich verlängert, am geringsten allerdings unter Heparin (Tab. 12).

Die statistische Auswertung der Mittelwerte erfolgte mit Hilfe des Friedman-Tests für abhängige Daten. Verglichen wurden die präoperativen und postoperativen Daten (D1/D2).

Die Werte waren bei den 3 Hirudingruppen an postoperativen Tagen verglichen zum präoperativen Tag statistisch signifikant verlängert. Die Werte der HeparinGruppe waren nur leicht verlängert.

Verglich man die Mittelwerte vom 1.postoperativen Tag mit denen vom 3./4. postoperativen Tag (D3, aPTT) mit Hilfe des Friedman-Tests, zeigte sich bei allen 4 Prophylaxegruppen eine geringe Verkürzung.

Der Vergleich der Einzelwerte der beiden postoperativen Tage ergab folgendes:

Hirudin 10 mg (n=12); Auch hier waren die Werte vom 3./4. postoperativen Tag kürzer als am 1. postoperativen Tag. Bei den Patienten 1, 7, 16 und 43 waren die Werte verlängert. Bei den restlichen Patienten verkürzt. Patient 1 entwickelte sich eine Thrombose (Tab.9).

Tabelle 9

aPTT (Sek.): Patienten mit 2 x 10 mg Hirudin

<i>Patient</i>	<i>Präoperativ</i>	<i>1.Postop.</i>	<i>D1Änderung</i>	<i>3./4.Postop.</i>	<i>D2Änderung</i>	<i>Thrombose</i>
1	33,9	68,2	34,3+	77,4	43,5+	Ja
7	34,2	42,9	8,7+	50,4	16,2+	
9	31,2	57,2	26,0+	49,7	18,5+	
14	28,9	46,9	18,0+	39,7	10,8+	
16	29,2	52,2	23,0+	54,2	25,0+	
20	38,4	61,7	23,3+	54,2	15,8+	
23	30,2	50,7	20,5+	40,4	10,2+	
29	27,7	53,2	25,5+	44,4	16,7+	
32	30,2	57,4	27,2+	44,4	14,2+	
36	32,2	49,9	17,7+	44,2	12,0+	
40	33,7	55,9	22,2+	49,2	15,5+	
43	28,9	44,2	15,3+	51,9	23,0+	
Gesamt x	31,4	53,4	21,8+	50	18,4+	
SD	3,1	7,3		9,9		
p		<0,05		<0,05		

Hirudin 15 mg (n=10); Bei Patienten 3 und 17 waren die Werte verlängert. Bei den restlichen Patienten verkürzt. Patient 41 entwickelte eine Thrombose.

Tabelle 10

aPTT (Sek.): Patienten mit 2 x 15 mg Hirudin

<i>Patient</i>	<i>Präoperativ</i>	<i>1.Postop.</i>	<i>D1Änderung</i>	<i>3./4.Postop.</i>	<i>D2Änderung</i>	<i>Thrombose</i>
2	32,4	52,2	19,8+	51,9	19,5+	
3	30,7	50,4	19,7+	61,2	30,5+	
8	28,9	43,9	15,0+	40,2	11,3+	
12	30,4	74,9	44,5+	67,2	36,8+	
17	32,9	56,2	23,3+	56,4	23,5+	
18	28,4	52,9	24,5+	34,7	6,3+	
24	32,4	61,2	28,8+	52,2	19,8+	
30	31,4	76,7	45,3+	75,9	44,5+	
37	28,9	63,7	34,8+	48,2	19,3+	
41	32,2	77,7	45,5+	48,2	16,0+	ja
Gesamt x	30,9	61	30,1+	53,6	22,7+	
SD	1,7	12		12,2		
p		<0,05		<0,05		

Hirudin 20 mg (n=11); Bei den Patienten 6, 15, 22, 31 und 34 waren die Werte verlängert. Bei den restlichen Patienten verkürzt. Patient 28 entwickelte eine Thrombose.

Tabelle 11

aPTT (Sek.) : Patienten mit 2 x 20 mg Hirudin

<i>Patient</i>	<i>Präoperativ</i>	<i>1.Postop.</i>	<i>D1Änderung</i>	<i>3./4.Postop.</i>	<i>D2Änderung</i>	<i>Thrombose</i>
5	31,9	62,4	30,5+	44,4	12,5+	
6	31,2	37,2	6,0+	48,9	17,7+	
13	31,9	76,4	44,5+	53,9	22,0+	
15	37,9	61,9	24,0+	67,9	30,0+	
22	34,4	56,4	22,0+	71,2	36,8+	
27	29,9	50,7	20,8+	44,4	14,5+	
28	27,9	51,2	23,3+	42,2	14,3+	ja
31	31,4	55,2	23,8+	57,4	26,0+	
34	30,2	54,9	24,7+	58,2	28,0+	
38	34,9	67,7	32,8+	65,7	30,8+	
39	29,7	57,2	27,5+	50,7	21,0+	
Gesamt x	31,9	57,4	25,5+	55	23,1+	
SD	2,8	10,1		10		
p		<0,05		<0,05		

Heparin 3 x 5000 IE (n=11); Die aPTT Werte waren am 3./4. postoperativen Tag meist kürzer als am 1. postoperativen Tag. Bei den Patienten 21 und 25 waren die Werte am 3. bis 4. postoperativen Tag verlängert. Bei Patient 26 blieben die Werte unverändert. Die Patienten 4, 10 und 33 entwickelten eine Thrombose.

Tabelle 12

aPTT (sek.): Patienten mit Heparinprophylaxe

<i>Patient</i>	<i>Präoperativ</i>	<i>1.Postop.</i>	<i>D1Änderung</i>	<i>3./4.Postop.</i>	<i>D2Änderung</i>	<i>Thrombose</i>
4	31,9	40,2	8,3+	32,9	1,0+	Ja
10	30,7	36,4	5,7+	33,4	2,7+	Ja
11	28,9	37,4	8,5+	36,9	8,0+	
19	29,9	33,9	4,0+	32,2	2,3+	
21	32,2	49,7	17,5+	51,2	19+	
25	30,4	37,3	6,9+	39,7	9,3+	
26	30,4	32,9	2,5+	32,9	2,5+	
33	31,4	38,9	7,5+	35,9	4,5+	Ja
35	30,4	39,2	8,8+	32,9	2,5+	
42	32,9	41,2	8,3+	35,9	3,0+	
44	30,7	39,9	9,2+	35,9	5,2+	
Gesamt x	31	38,9	7,9+	36,3	5,3+	
SD	1,1	4,4		5,4		
P		<0,05		<0,05		

3.3 Fibrinogen

Am 1. postoperativen Tag stiegen die Werte gegenüber den Ausgangswerten gering an. Am 3./4.postoperativen Tag waren sie dagegen mehr als verdoppelt (Tab.13).

3.4 von-Willebrand-Faktor

Der Mittelwert ist an beiden postoperativen Tagen angestiegen (Tab.14).

Tabelle 13

Fibrinogen mg/100 ml

<i>Patient</i>	<i>Präop.</i>	<i>1.Postop.</i>	<i>3./4.Postop.</i>	<i>Thrombose</i>
1	286	405	471	ja
2	382	446	708	
3	454	516	699	
4	321	384	685	ja
5	368	402	799	
6	265	427	807	
7	294	350	773	
8	295	418	890	
9	304	350	812	
10	369	350	618	ja
11	350	485	805	
12	357	342	623	
13	464	435	556	
14	312	335	590	
15	346	371	1000	
16	288	346	752	
17	292	356	591	
18	286	343	709	
19	289	292	550	
20	390	440	539	
21	389	398	820	
22	424	475	835	
23	358	388	721	
24	367	404	755	
25	320	338	852	
26	340	413	887	
27	343	280	672	
28	303	319	704	Ja
29	352	430	770	
30	374	336	588	
31	265	308	629	
32	276	297	500	
33	285	331	548	Ja
34	267	367	689	
35	284	390	682	
36	201	355	595	
37	354	295	467	
38	236	459	578	
39	402	452	886	Ja
40	374	419	784	
41	360	366	754	
42	322	406	782	
43	398	449	718	
44	337	445	653	
x	332	384	701	
SD	55	56	123	

Tabelle 14

von-Willebrand-Faktor mg/100 ml

<i>Patient</i>	<i>Präop.</i>	<i>1.Postop.</i>	<i>3./4.Postop.</i>	<i>Thrombose</i>
1	150	260	260	Ja
2	152	185	390	
3	135	215	215	
4	135	215	320	Ja
5	63	145	185	
6	100	205	240	
7	83	125	155	
8	140	215	310	
9	155	225	390	
10	165	215	330	Ja
11	145	280	380	
12	185	270	280	
13	195	240	280	
14	305	340	390	
15	73	125	290	
16	165	230	370	
17	85	230	290	
18	73	150	180	
19	73	180	195	
20	95	135	195	
21	105	125	260	
22	78	210	240	
23	125	150	240	
24	195	330	430	
25	180	290	440	
26	135	390	410	
27	185	230	440	
28	160	260	290	Ja
29	250	330	360	
30	410	450	500	
31	110	230	310	
32	100	155	215	
33	135	210	355	Ja
34	250	400	550	
35	210	290	450	
36	73	185	220	
37	195	235	320	
38	115	220	310	
39	110	195	320	
40	73	140	195	
41	125	155	290	Ja
42	135	205	420	
43	220	340	350	
44	50	130	160	
x	145	228	312	
SD	69	78	95	

3.5 Heptest

Die Mittelwerte der Heptestzeiten waren in den Gruppen, die mit 2 x 10 mg und 2 x 15 mg Hirudin behandelt wurden an den beiden postoperativen Tagen nicht wesentlich verändert. Bei den mit 2 x 20 mg Hirudin behandelten Patienten war der Heptest am 1. und am 3./4. postoperativen Tagen dagegen signifikant verlängert.

Tabelle 15

HEPTEST (Sek.) bei Hirudin 2 x 10 mg

<i>Patient</i>	<i>Präop.</i>	<i>1.Postop.</i>	<i>3./4.Postop.</i>
1	32,4	34,9	33,7
7	30,9	29,2	32,2
9	31,9	35,2	35,7
14	32,7	34,2	31,7
16	34,2	34,9	36,7
20	33,4	35,9	37,4
23	32,4	35,2	33,9
29	30,4	30,7	30,9
32	31,7	32,7	31,7
36	30,4	32,7	32,9
40	32,2	34,7	36,7
43	33,2	33,7	34,7
x	32,2	33,6	34
SD	1,2	2	2,2

Tabelle 16

HEPTEST (Sek.) bei Hirudin 2 x 10 mg

<i>Patient</i>	<i>Präop.</i>	<i>1.Postop.</i>	<i>3./4.Postop.</i>
1	32,4	34,9	33,7
7	30,9	29,2	32,2
9	31,9	35,2	35,7
14	32,7	34,2	31,7
16	34,2	34,9	36,7
20	33,4	35,9	37,4
23	32,4	35,2	33,9
29	30,4	30,7	30,9
32	31,7	32,7	31,7
36	30,4	32,7	32,9
40	32,2	34,7	36,7
43	33,2	33,7	34,7
x	32,2	33,6	34
SD	1,2	2	2,2

Tabelle 17

HEPTEST (Sek.) bei Hirudin 2 x 20 mg

<i>Patient</i>	<i>Präop.</i>	<i>1.Postop.</i>	<i>3./4.Postop.</i>
5	33,4	42,2	34,4
6	31,6	30,7	35,7
13	33,4	39,7	36,9
15	31,7	34,4	38,7
22	34,4	36,4	42,7
27	29,4	39,4	43,7
28	31,9	39,4	38,7
31	30,7	37,2	38,2
34	28,9	36,9	34,2
38	32,9	35,2	39,4
39	30,7	38,7	42,2
x	31,7	37,3	38,6
SD	1,7	3,1	3,2

Bei der HeparinGruppe sind die Mittelwerte des Heptest an beiden postoperativen Tagen minimal verkürzt. Nur bei den Patienten 21, 26 und 35 waren die Heptestzeiten verkürzt.

Tabelle 18

HEPTEST (Sek.) unter Heparinprophylaxe

<i>Patient</i>	<i>Präop.</i>	<i>1.Postop.</i>	<i>3./4.Postop.</i>
4	32,7	30,2	32,4
10	32,4	31,7	31,2
11	31,9	29,7	28,7
19	33,9	30,7	31,2
21	32,4	36,2	34,4
25	31,8	30,7	29,5
26	31,7	32,9	34,8
33	32,2	29,2	29,7
35	31,2	34,9	33,7
42	31,7	29,4	28,4
44	31,2	29,9	31,2
x	32,1	31,4	31,4
SD	0,8	2,3	2,2

3.6 Hirudin- und Heparin- Blutspiegelwerte

Am 1. postoperativen Tag nach 2 x 10 mg Hirudin, waren nur bei 2 von 12 Patienten Hirudin-Blutspiegel gering messbar. Am 3./4. postoperativen Tag wiesen allerdings dann 7 von 12 Patienten auch messbare Hirudin-Blutspiegel auf.

Tabelle 19

Hirudinblutspiegel (µg/ml) bei Hirudin 10mg

<i>Patient</i>	<i>Präop.</i>	<i>1.Postop.</i>	<i>3./4.Postop.</i>	<i>Thrombose</i>
1	0	0,28	0,38	ja
7	0	0	0	
9	0	0	0,3	
14	0	0	0,29	
16	0	0	0,33	
20	0	0	0,21	
23	0	0	0	
29	0	0	0	
32	0	0	0	
36	0	0,13	0,09	
40	0	0	0,2	
43	0	0	0	

In der 2 x 15 mg Hirudingruppe finden sich bereits am 1.postoperativen Tag messbare Hirudinspiegel bei 7 von 10 Patienten und am 3./4. postoperativen Tag bei 8 von 10 Patienten.

Tabelle 20

Hirudinblutspiegel (µg/ml) bei Hirudin 15mg

<i>Patient</i>	<i>Präop.</i>	<i>1.Postop.</i>	<i>3./4.Postop.</i>	<i>Thrombose</i>
2	0	0,05	0,22	Ja
3	0	0,29	0,54	
8	0	0	0,25	
12	0	0,42	0,36	
17	0	0,34	0,47	
18	0	0,32	0,27	
24	0	0,28	0,38	
30	0	0,21	0,22	
37	0	0,05	0,05	
41	0	0,2	0,05	
x		0,22	0,28	
SD		0,14	0,16	

In der 2 x 20 mg-Hirudingruppe fanden sich keine höheren Blutspiegel als in der 2 x 15 mg-Gruppe.

Tabelle 21

Hirudinblutspiegel (µg/ml) bei Hirudin 20mg

<i>Patient</i>	<i>Präop.</i>	<i>1.Postop.</i>	<i>3./4.Postop.</i>	<i>Thrombose</i>
5	0	0,41	0,26	
6	0	0	0,38	
13	0	0,34	0	
15	0	0	0,48	
22	0	0	0,36	
27	0	0,15	0,35	
28	0	0,16	0,16	Ja
31	0	0,19	0,4	
34	0	0,2	0,05	
38	0	0,04	0,39	
39	0	0,09	0,4	
x		0,14	0,29	
SD		0,14	0,16	

Nur bei zwei Patienten der Heparin-Gruppe konnten am 1. und am 3./4. postoperativen Tag niedrige Heparin-Blutspiegel nachgewiesen werden (Pat.21 und 35) (Tab.22).

Nur Messwerte über 0.05 liegen außerhalb der normalen Schwankungsbreite der Methode.

Tabelle 22

Hirudinblutspiegel (µg/ml) bei Heparin

<i>Patient</i>	<i>Präop.</i>	<i>1.Postop.</i>	<i>3./4.Postop.</i>	<i>Thrombose</i>
4	0	0	0,02	Ja
10	0	0	0,03	Ja
11	0,04	0,02	0,03	
19	0	0	0,04	
21	0	0,06	0,07	
25	0	0	0,05	
26	0	0	0,05	
33	0,05	0	0,06	Ja
35	0,04	0,1	0,1	
42	0,04	0	0,04	
44	0	0	0	

4.Diskussion

Ohne eine Thromboseprophylaxe nach alloplastischem Hüftgelenkersatz sind Thrombosefrequenzen bis zu 50-60% beschrieben worden. Mit einer Heparinprophylaxe sinken diese Werte auf ca. 30%.

Eine präoperative Vorhersage einer späteren Thrombose oder wenigstens einer erhöhten Thrombosegefährdung war bisher kaum möglich. Es war das Ziel meiner Untersuchungen zu klären, ob durch Kombination von Gerinnungsparametern einerseits und Thrombozytenparametern andererseits eine Vorhersage einer späteren Thrombosegefährdung möglich wird.

Es gab bereits Versuche Indikatoren einer erhöhten Aktivierung des Hämostasesystems zu finden, um ein individuell erhöhtes Thromboserisiko abschätzen zu können. Dies würde es ermöglichen, postoperativen Komplikationen, wie der tiefen Beinvenenthrombose mit konsekutiver Lungenembolie gezielter vorzubeugen. Dazu wurden spezielle Thrombozytenfunktionstests, Globaltests der Gerinnung und Untersuchungen einzelner Faktoren dieses Systems geprüft.

H.P. WRIGHT beschrieb 1941 eine Methode zur Messung der Plättchenadhäsivität, die allerdings auch von der Plättchenaggregation abhängig war.

1962 entwickelte BORN ein Verfahren zur Messung der Aggregation, das eine große Verbreitung gefunden hat. Diesem Verfahren lag die Messung der optischen Dichte mit Hilfe eines Photometers zugrunde, die im PRP nach Zugabe von ADP, welches die Plättchen zur Aggregation anregte, deutlich abnahm.

MARX und DERLATH beschrieben 1957 eine Methode bei der die Anzahl der Thrombozyten vor und nach Passage einer standardisierten Kapillare, unter definierten Bedingungen bestimmt wird.

Zahlreiche weitere Methoden zur Messung der Thrombozytenfunktion, besonders zur Erfassung der Plättchenaggregation in Zitratplasma und Vollblut wurden in den letzten Jahrzehnten entwickelt.

HELLEM versuchte 1960, ausgehend von Glasfiltermethoden, die Scherkraftbedingungen für derartige Methoden besser zu definieren. Er entwickelte ein Verfahren, in dem mit Zitrat antikoaguliertes Blut durch eine mit kleinen Glasperlen gefüllte Säule läuft, in der Thrombozyten haften bleiben.

BREDDIN entwickelte 1964 eine Methode zur Messung der Thrombozytenhaftung an Glas, welcher den Vorteil hatte, dass man haftende Thrombozyten direkt auszählen und Aussagen über die spontan aufgetretene Plättchenaggregation und –agglutination machen kann. Er entwickelte 1963 eine Methode zur Messung der spontanen Aggregation der Thrombozyten, (PAT I). Hierbei wurde PRP bei 37°C in silikonisierten Glaskölbchen rotiert und anschließend auf Objektträger aufgebracht. Nach dreißigminütiger Kontaktzeit wurde das Ausmaß der Aggregation unter dem Mikroskop beurteilt. Zu den Nachteilen dieses Untersuchungsverfahrens gehörte, dass keine Verlaufsbeobachtung der Aggregation möglich war.

JÄGER et al. 1973 ermöglichten mit dem PAT II eine kontinuierliche Aggregationsmessung. Allerdings waren für diesen Test große Plasmamengen erforderlich.

BREDDIN entwickelte 1976 den PAT III, mit dem schließlich eine kontinuierliche Messung der spontanen Aggregation mit kleinen PRP-Mengen und auch die Messung der durch ADP oder Kollagen induzierten Aggregation möglich wurde. 0,6 ml PRP wurden mit Natriumzitrat antikoaguliert und bei 37°C im Strahlengang eines Photometers in einer Scheibenküvette rotiert. Die Änderungen der optischen Dichte durch Aggregatbildung wurden mit Hilfe eines Schreibers aufgezeichnet.

Die hier beschriebenen und die meisten Methoden zur Erfassung der Thrombozytenfunktion benutzen Blutproben, die mit Natriumzitrat antikoaguliert werden. Dadurch wird die Gerinnung blockiert, da die Ca-Ionen gebunden werden. Neuere Methoden ermöglichen allerdings die Untersuchung der Thrombozytenfunktion in Anwesenheit von Ca-Ionen. Dies ist u.a. mit Hirudin antikoagulierten Blutproben möglich.

MICIC et al. beschrieben 1992 eine Methode, die eine Weiterentwicklung des PAT III nach BREDDIN ist. Hierbei wird unter Verwendung von Hirudin oder niedermolekularem Heparin der physiologische Calciumgehalt im Plasma nicht reduziert. Als geeignetes Antikoagulant erwies sich Hirudin in einer Endkonzentration von 0,7 µg/ml.

In der vorliegenden Arbeit wurde geprüft, ob das Verhalten der Plättchenadhäsivität an silikonisiertem Glas ein Prädiktor für das postoperative Thromboserisiko ist.

Ich habe bei Patienten mit elektiver Hüftgelenkersatzoperation die Plättchenhaftneigung unter Verwendung der von BREDDIN 1964 beschriebenen Methode gemessen. Dieses Verfahren ist hoch empfindlich bei der Entdeckung von verschiedenen Plättchenfunktionsdefekten, aber unempfindlich gegenüber dem von Willebrand-Syndrom.

Alle 44 Patienten erhielten eine Thromboseprophylaxe, entweder 2 mal täglich Hirudin in 3 verschiedenen Dosierungen oder 3 mal täglich 5000 IE Heparin.

Die Plättchenadhäsion wurde präoperativ und an 2 Tagen postoperativ gemessen.

Bei allen Patienten wurde am 10. postoperativen Tag eine bilaterale Phlebographie vorgenommen, somit konnte das Auftreten einer Thrombose mit hoher Sicherheit ausgeschlossen oder festgestellt werden. Obwohl bei keinem Patienten eine klinisch manifeste Thrombose auftrat, wurde bei 6 Patienten phlebografisch eine Thrombose nachgewiesen. Es handelte sich um 5 Unterschenkelthrombosen und um 1 kombinierte Unter- und Oberschenkelthrombose. 3 Thrombosen traten in der HeparinGruppe und 3 in je einer der 3 HirudinGruppen auf.

Die Thrombozytenzahlen fielen am 1. postoperativen Tag gegenüber dem präoperativen Tag ab und stiegen bei der Mehrzahl (30) am 3./4. postoperativen Tag wieder an, wobei es hier keinen Unterschied zwischen Thrombose und Nicht-Thrombose Patienten gab. Offenbar hatten auch die Art und das Ausmaß der Thromboseprophylaxe keinen Einfluß auf das Verhalten der Plättchenzahl.

Der Plättchenadhäsivitätsindex stieg als Folge der Operation in allen HirudinGruppen und in der HeparinGruppe am 1.postoperativen Tag an und fiel am 3./4.postoperativen Tag ab, wenn auch unterschiedlich stark. Vergleich man die Index-Werte zwischen der kleinen Thrombose und der großen Gruppe ohne Thrombose, so zeigte sich kein deutlicher Unterschied. Somit erlaubt die Feststellung einer gesteigerten Thrombozytenadhäsion am ersten postoperativen Tag wahrscheinlich keine Vorhersage einer Thrombose .

Weitere Parameter waren aPTT, Fibrinogen, Heptest und die Blutspiegel von Hirudin und Heparin.

Die aPTT Zeit war in allen Gruppen verlängert, in den HirudinGruppen jedoch deutlich mehr als in den HeparinGruppe. In der Gruppe mit 2 x 15 mg Hirudin war die Verlängerung stärker als in den Gruppen mit 2 x 10 mg und 2 x 20 mg Hirudin. Bezüglich der Thrombosepatienten ergab sich kein Unterschied zum jeweiligen Gesamtkollektiv.

Tabelle 23

aPTT, präoperativ	Thrombose N=6	KeineThrombose N=38
Mittel	31,4	31,3

An den beiden postoperativen Tagen waren dagegen alle aPTT-Zeiten verlängert.

Man kann abschließend sagen, dass aPTT als präoperativer Thromboseprädiktor nicht geeignet ist, dafür aber sich zur Überwachung einer Heparinbehandlung neben der Thrombinzeit gut anbietet (DHALL T.Z. et al. 1982, GALLUS A.S. et al. 1973, KJAERGAARD J. et al. 1985 und VOGEL G. et al. 1984).

Die Fibrinogenkonzentration ist postoperativ bei allen Patienten sehr stark angestiegen. Auch bei allen Thrombosepatienten fand sich ein signifikanter Anstieg der Fibrinogenkonzentration, der aber nicht stärker war als bei den Patienten ohne Thrombose.

Tabelle 24

Fibrinogen mg/100ml	Thrombose n=6	Ohne Thrombose n=38
präop. Mittel	320,7	334,7
1.postop.Mittel	359	388
3./4.postop. Mittel	630	712

Die Fibrinogensteigerung ist eine typische Reaktion nach großen operativen Eingriffen.

In den Arbeiten von PARAMO und ROCHA 1985, DHALL G.A. et al. 1982, GALLUS A.S. et al. 1973 und RAKOSZI I. et al. 1980 wurden operierte Patienten ohne Thromboseprophylaxe untersucht. Die Fibrinogenkonzentration war postoperativ bei allen Patienten sehr stark angestiegen. Auch bei Thrombosepatienten fand sich ein signifikanter Anstieg der Fibrinogenkonzentration, der aber nicht stärker war als bei den Patienten ohne Thrombose.

VOGEL G. et al. 1984 fanden dagegen bei Patienten mit Thromboseprophylaxe einen signifikant höheren Fibrinogenmittelwert als bei Patienten ohne Thrombose. In meiner Arbeit verhielten sich Patienten mit und ohne Thrombose ähnlich.

Bei präoperativen F VIII R:AG – Werten von 145% bei den Patienten mit und ohne Thrombose, stiegen diese am 1. postoperativen Tag auf 228% und am 3./4. postoperativen Tag auf 312%.

Da dieser Faktor ein Akut-Phasenprotein ist und bei jeglicher Art von Stress erhöht wird, und hier kein Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne Thrombose besteht, kann man F VIII R:AG nicht als Thromboseprädiktor verwenden.

HOUGHTON et al. kamen 1978 zu vergleichbaren Ergebnissen.

Die Heptest-Werte waren bei den mit Hirudin behandelten Patienten nur geringfügig verändert und bei den mit Heparin behandelten Patienten nicht verlängert.

Bei den Thrombosepatienten wurde keine Verkürzung der Heptest-Werte registriert.

BENDER N., BAUER G., ROHDE M. und KIRSCHMEIER C.M. zeigten 1988 an gesunden Probanden, dass der Heptest in der Lage ist, den antikoagulativen Effekt von Heparin und Hirudin zu erfassen.

Die Hirudin-Blutspiegel sind nach 2 x 10 mg, am 1. postoperativen Tag nur bei 2 von 12 Patienten gestiegen und betrugen am 3./4. postoperativen Tag 0,15 µg/ml. Dagegen fand sich unter den höheren Dosierungen ein deutlicherer Anstieg des Hirudinspiegels. Bei einem Patienten trat eine Thrombose auf, bei ihm fand sich der höchste Hirudinspiegel in dieser Gruppe.

In der 2 x 15 mg-Gruppe entwickelte ein Patient eine Thrombose, der am 3./4. postoperativen Tag einen sehr niedrigen Hirudin-Spiegel von 0,05 µg/ml hatte. Der einzige Patient mit Thrombose in der 20 mg-Gruppe hatte am 3./4. postoperativen Tag einen Hirudinspiegel von 0,16 µg/ml.

Heparin-Blutspiegel waren nur bei einzelnen Patienten messbar. Werte unter 0,06 IU/ml sind nicht zuverlässig.

5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde im Rahmen einer großen prospektiven, internationalen, multizentrischen, doppelblinden und randomisierten Studie an einer Subgruppe von 44 Patienten mit elektiver Hüftgelenkersatzoperation die Plättchenadhäsivität an silikonisiertem Glas untersucht. Ziel der Gesamtstudie war es, die Effizienz von drei unterschiedlichen Hirudin-Dosen im Vergleich zu der üblichen Behandlung mit unfraktioniertem Heparin in der antithrombotischen Wirkung zu prüfen. 12 Patienten erhielten 2 x 10 mg, 10 Patienten 2 x 15 mg, 11 Patienten 2 x 20mg Hirudin und 11 Patienten 3 x 5000 IE unfraktioniertes Heparin. Bei allen Patienten wurde am 10. postoperativen Tag eine Phlebographie vorgenommen.

Bei 6 Patienten stellte man phlebografisch eine Beinvenenthrombose ohne klinische Symptome fest.

Der Plättchenadhäsivitätsindex stieg unspezifisch in allen Gruppen am 1.postoperativen Tag an und fiel am 3./4. postoperativen Tag wieder mehr oder weniger gleich stark ab.

Präoperativ sowie am 1. und 3./4. postoperativen Tag wurden zusätzlich folgende Parameter bestimmt: aPTT, Heptest, Fibrinogen und F VIII assoziiertes Antigen.

APTT stieg in beiden Gruppen an.

Fibrinogen und F VIII stiegen postoperativ deutlich an. Da aber dieser Anstieg sowohl bei der Thrombosegruppe als auch bei der Nicht-Thrombosegruppe auftrat, hatten auch diese Werte keinen prädiktiven Wert.

Der Heptest stieg minimal in beiden Gruppen. Dieser Test ist auch verwendbar zur Überwachung einer Behandlung mit Thrombinhemmern.

Summary

This work investigated the platelet adhesion at siliconized glass in a frame of a big prospective, international, multicentric, double blind and randomised study at a sub group of 44 patients with elective hip joint substitute operation. Target of the study was to check the efficiency concerning to the antithrombotic effect comparing three different hirudin doses with the common treatment with unfractionied heparin.

12 patients received 2 x 10 mg, 10 patients 2 x 15 mg, 11 patients 2x 20 mg hirudin und 11 patients 3 x 5000 IE unfractionied heparin.

With all patients was done a phlebografy after the 10th day post operative.

With 6 patients was found out a legveintrhrombosis without clinical symptoms.

The index of platelet adhesion increased unspecificly in all groups after the 1. day post op and decreased after the 3rd -4th day post operative more or less with the same decrease rate.

Pre operative at the 1st and 3rd-4th day post operative determined also the following parameters: aPTT, Heptest, fibrinogen und F Vlll associated antigen. aPTT increased in both groups. Fibrinogen and F Vlll increased significant post operative.

But this has no predicvtive value because this increase was present in the thrombotic group and in the non-thrombotic group.

The hep test minimally increased in both groups.

This test is also useful for thrombininhibitor-treatment monitoring.

Literaturverzeichnis

1. Basic-Micic M., Krupinski K., Thalhammer A., Dechent C., Rauschenbach Ch., Breddin H.K.: *Beeinflusst niedermolekulares Heparin die Thrombozytenfunktion?*, *Hämastaseologie* 9: 248-257, 1989
2. Basi-Micic M., Dechent Chr., Rauschenbach Ch., Breddin K.: *On the effects of Hirudins and low molecular weight heparins on platelet function*, *Advances in vascular pathology*: 289-294, 1990
3. Basic-Micic M., Rauschenbach Ch., Demgen G, Krupinski K., Breddin K.: *Hirudin als Antikoagulans zur Untersuchung der Thrombozytenfunktion*, *Hämostaseologie* 11: 114-21, 1991
4. Basic-Micic M., Rauschenbach Ch., Breddin K.: *On the effects of recombinant Hirudin on various platelet functions*, *Haemostasis* 21: 107-115, 1991
5. Basic-Micic M., Roman C., Herpel U., Kling E., Scholz B., Breddin H.K.: *Platelet-induced thrombin generation time: a new sensitive global assay for platelet function and coagulation*, *Haemostasis* 22: 309-321, 1992
6. Basic-Micic M., Encke A., Merckens H., Rieth A., Däschner D., Meyenberg A., Kerschbaumer F., Breddin H.K.: *Plättchenhaftneigung bei Patienten mit allgemein chirurgischen Eingriffen und Hüftgelenkersatz mit und ohne Heparinprophylaxe. Abstract* 1992

7. Basic-Micic M., Merckens H., Dechner D., Sadeghi Th., Breddin H.K.:
Wirkung von Heparinen auf die Plättchen-induzierte Thrombinbildungszeit und auf die Plättchenadhäsion. Abstract 1992
8. Beisaur N.E., Camerota A.J., Grothe H.E., Merli G.J., Weitz H., Zimmermann R.C., Disario F.J., Sasahara A.A.: *Heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. Journal of Bone and joint Surgery, American vol.; 70, 1, 2-10, 1988*
9. Bender N., Bauer G., Rohde M., Kirchmeier C.M.:
Gerinnungshemmender Effekt von 5 Heparinen bei gesunden Probanden nach subcutaner Applikation. Innere Medizin 15, 185-190, 1988
10. Bennet P.N. : *Postoperative changes in platelet adhesiveness. Journal of clinical pathology, 20, 708, 1967*
11. Born G.V.R.: *Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal, Nature 194: 927-929, 1962*
12. Born G.V.R: *Quantitative investigations into the aggregation of Blood platelets. J. Physiol., 162:67-68, 1962*
13. Breddin H.K.: *Zur Messung der Thrombozytenadhäsivität, Thromb. et Diath. Haem. 12 : 269-281, 1964*
14. Breddin H.K.: *Untersuchungen über die Agglutinationsbereitschaft der Thrombozyten bei Gefäßkrankheiten. In: Emmerich R., Perlick E.: Gefäßwand und Blutplasma, Gustav Fischer, Jena, 347-356, 1965*

15. Breddin H.K., Grun H., Krzywanek H.J., Schremmer W.P.: *Zur Messung der spontanen Thrombozytenaggregation PATIII. Methodik, Klin. Wschr.* 53: 81-89, 1975
16. Breddin H.K., Krzywanek H.J.: *Thrombozyten, Handbuch der Gerontologie Bd.1* : 281-301, 1983
17. Breddin H.K.: *Detection of prethrombotic states in patients with atherosclerotic lesions, Thromb. And Hem.* 12: 110-123, 1986
18. Breddin H.K.: *Detection of prethrombotic states in patients with atherosclerotic lesions, Thromb. And Hem.* 12: 110-123, 1986
19. Breddin H.K.: *Low molecular weight Heparins and bleeding, Seminars in Thromb. And Hem.* 15: 401-403, 1989
20. Breddin H.K.: *Hirudin; Aussichten für ein neues Antithrombotikum. Klinische Pharmakologie, Innere Medizin, Aktuell* 18, 118-120, 1991
21. Camerota A.J.: *Operative vasodilatation. A previously unsuspected factor in cause of postoperative deep vein thrombosis. Surgery* 106:301, 1989
22. Davis R.B., Theologides A., Kennedy B.J.: *Comparative studies of blood coagulation and platelet aggregation in patients with cancer and non-malignant disease. Annuals of internal medicine*, 71, 67, 1969

- 23.Dhall T.Z., Shah G.A., Ferguson I.A., Ardlie N.G., Dhall D.P.: *Preoperative blood tests in prediction of postoperative deep vein thrombosis. Thrombosis Research* 27: 143-153, 1982
- 24.Ebert J.C. & Schimmelbusch C.: *Experimentelle Untersuchungen über Thrombose. Virchows Archiv für pathologischen Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin*, 103, 39, 1886
- 25.Emmons P.R., Mitchell J.R.A. : *Postoperative changes in platelet-clumping activity. Lancet*, I, 71, 1965
- 26.Gallus A.S., Hirsh J., Gent M.: *Relevance of preoperative and postoperative blood tests to postoperative leg-vein thrombosis. Lancet* 805-809, 1973
- 27.Ham J.M., Slack W.W. : *Platelet adhesiveness after operation. British journal of surgery*, 54, 385, 1967
- 28.Hirsh J., McBride J.A.: *Increased platelet adhesiveness in recurrent venous thrombosis and pulmonary embolism. British medical journal*, ii, 797, 1965
- 29.Houghton G.R., Papadakis E.G., Rizza C.R.: *Changes in blood coagulation during total hip replacement. Lancet* 1336-1338, 1978
- 30.Jäger E., Wendeberg H.: *Eine Methode zur fortlaufenden Registrierung der spontanen Plättchenaggregation. Medizinalmarkt-Acta medicotechnica*, 21: 4-6, 1973

- 31.Kjaergaard J., Esbensen K., Wille-Jorgensen P., Jorgensen T., Thorup J., Berning H., Wold S.: *A multivariate pattern recognition study of risk-factors indicating postoperative thromboembolism despite low-dose-heparin in major abdominal surgery. Thrombosis and Haemostasis* 54, 409-412, 1985
- 32.Larsen M.L., Abilgaard U.: *Assay of plasma heparin using thrombin and the chromogenic substrate H-D-Phe-Pip-Arg-pNA. Thromb. Res.,* 13: 285-288, 1978
- 33.Laverick M.D., Croal S.A., Mollan R.: *Orthopaedic surgeons and thromboprophylaxis. BMJ,* 303: 549-50, 1991
- 34.Laurell C.B.: *Quantitativ estimation of proteins by electrophoresis in agarose gel containing antibodies. Anal.Biochem.* 15:45-52, 1966
- 35.Martin M., Kokossulis P.: *Die Thrombozytenadhäsivität in Nativblut Arterioslerosekranker, Med. Welt* 23: 411-416, 1972
- 36.Marx R., Derlath S.: *Über eine Methode zur vergleichend quantitativen Bestimmung der Thrombozytenadhäsivität an blutfremden Oberflächen unter gleichzeitiger Erfassung der rel. Blutviskosität, Blut* 3, 247, 1957
- 37.Negus D., Pinto D.J., Brown N.: *Platelet adhesiveness in postoperative deep-vein thrombosis. Lancet,* i, 220, 1969
- 38.Nillius A.S., Nylander G. : *Deep vein thrombosis after total hip replacement: a clinical phlebographic study. Br. J. surgery,* 66, 324-326, 1979

39. Paga R.L., Mitchell J.R.A.: Platelet Adhesiveness to glass, *Thrombos Haemos.* 42:705-725, 1979
40. Paramo J.A., Roche E.: Changes in coagulation and fibrinolysis after total hip replacement and their relations with deep vein thrombosis. *Haemostasis* 15: 345-52, 1985
41. Proctor R.R., Rapaport S.I.: The partial thromboplastin time with kaolin. *Am.J.Clin.Pathol.* 36: 212, 1961
42. Rakoczi I., Chamone D., Collen D.: The relevance of clinical and hemostasis parameters for the prediction of postoperative thrombosis of the deep veins of the lower extremity in gynaecologic patients. *Surgery gynecology and obstetrics*, vol. 151, No.2, 1980
43. Savitsky J.P., Werman R. :clinical study of elevated platelet adhesiveness and accelerated clot-retraction time. *American journal of clinical pathology*, 24, 161, 1954
44. Schmid-Schönbein H.: Thrombose als ein Vorgang im „Strömenden Blut“: Wechselwirkung fluiddynamischer, rheologischer und enzymologischer Ereignisse beim Ablauf von Thrombozytenaggregation und Fibrinpolymerisation. *Hämastosologie* 8, 149, 1988
45. Stewart G.J., Lachmann J.W., Alburger P.D., Ziskin M.C., Philips C.M., Jansen K.: Intraoperative venouse dilatation and subsequent development of deep vein thrombosis in patients undergoing total hip or total knee replacement. *Ultrasound in Med. Biol.* 16, 133, 1990

46. Stewart G.J., Siskin M.C., Schaub R.G. et al.: *Use of Ultrasound for noninvasive study of blood vessel responsiveness. Americ.j.-Physiol.* 253:671, 1987
47. Vogel G., Liedloff H., Heerdegen R., Hindersin P., Huyke R.: *Präoperative Erkennung einer postoperativen Thromboemboliegefährdung. Ergebnisse einer prospektiven Studie. Folia Haematol., Leipzig:* 497-504, 1984
48. Wright H.P.: *The adhesiveness of blood platelets in normal subjects with varying concentrations of anticoagulants, J. Path. Bact.* 53: 255-262, 1941
49. Wright H.P.: *Changes in adhesiveness of blood platelets following parturition and surgical operations. Journal of pathology and bacteriology,* 54: 461, 1942
50. Yin E.T., Wessler S., Butler J.V.: *Plasma heparin: A unique practical, submicrogram-sensitiv assay. J. Lab. Clin. Med.,* 81 : 298-310, 1973

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Mohammad Reza Ladjevardi
Wohnort:	Frankfurt am Main
Geburtstag und –ort:	16.09.1966 in Teheran
Familienstand:	ledig

Schulbildung

1972-1977	Grundschule in Teheran
1977-1978	6. Klasse in den USA
1978-1983	Gymnasium in Teheran
1983-1986	Gymnasiale Oberstufe in Frankfurt am Main
1987-1988	Studienkolleg in Frankfurt am Main

Berufsausbildung

1989	Studiumbeginn der Humanmedizin in Frankfurt am Main
03.1991	Ärztliche Vorprüfung
03.1992	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04.1994	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
05.1994	Beginn des Praktischen Jahres mit dem Wahlfach HNO in den städtischen Kliniken Frankfurt am Main, Höchst
05.1995	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Studienbegleitende Tätigkeiten

1991-1993	insgesamt 3 Monate Hospitation in einer HNO-Klinik im Ausland
-----------	---

Nebentätigkeiten

1986-1990	Aushilfstätigkeit als Datentypist
1991-1994	Nachwachenaushilfe in der HNO/Chirurgie, Bethanienkrankenhaus Frankfurt am Main
1992-1994	Betriebsärztlicher Dienst in der Kreditanstalt für Wiederaufbau in Frankfurt am Main

Promotion

Verhalten der Plättchenadhäsivität an silikonisiertem Glas bei Patienten mit elektiven Hüftgelenkersatz unter einer Thromboseprophylaxe mit Hirudin oder Heparin, Prof. Dr. med. Dr. h. c. Breddin, Frankfurt/M.

Sprachen

Persisch – Deutsch - Englisch

EDV-Kenntnisse

Anwendungsorientiert vorhanden

Frankfurt am Main

Reza Ladjevardi

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre hiermit ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang-Goethe Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

Verhalten der Plättchenadhäsivität an silikonisiertem Glas bei Patienten mit elektiven Hüftgelenkersatz unter einer Thromboseprophylaxe mit Hirudin oder Heparin

in der Abteilung für Angiologie des Zentrums der Inneren Medizin unter Leitung von Herrn Professor Dr. med. K. H. Breddin ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen, als in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main, 2005

Mohammad Reza Ladjevardi